

Liquid mixture for absorbing and stabilizing gas bubbles to be used as contrast agent in ultrasonic diagnosis and process for its preparation.**Patent number:** EP0077752**Publication date:** 1983-04-27**Inventor:** HILMANN JURGEN; HOFFMANN ROLF-RUDIGER DR; MUTZEL WOLFGANG DR; ZIMMERMANN INGFRIED DR**Applicant:** SCHERING AG (DE)**Classification:**- **international:** A61K49/00- **european:** A61K49/22P4**Application number:** EP19820730129 19821013**Priority number(s):** DE19813141641 19811016**Also published as:**

-  US4466442 (A1)
-  JP58079930 (A)
-  FI823474 (A)
-  EP0077752 (A3)
-  DE3141641 (A1)

[more >>](#)**Cited documents:**

-  WO8002365

Abstract not available for EP0077752

Abstract of correspondent: **US4466442**

The useful lifetime and the amount of microbubbles of a size less than 50 μm produced by mechanical agitation of an aqueous liquid employed as an ultrasonic contrast medium are increased by employing a liquid containing dissolved therein a tenside which reduces the surface tension of the liquid and a compound which raises the viscosity of the liquid.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 82730129.2

⑮ Int. Cl.³: A 61 K 49/00

⑭ Anmeldetag: 13.10.82

⑩ Priorität: 16.10.81 DE 3141641

⑪ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.04.83 Patentblatt 83/17

⑫ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑬ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65(DE)

⑭ Erfinder: Hilmann, Jürgen
Ugandastrasse 9
D-1000 Berlin 65(DE)

⑭ Erfinder: Hoffmann, Rolf-Rüdiger, Dr.
Suarezstrasse 44
D-1000 Berlin 19(DE)

⑭ Erfinder: Mützel, Wolfgang, Dr.
Weddigenweg 74
D-1000 Berlin 45(DE)

⑭ Erfinder: Zimmermann, Ingfried, Dr.
Gollanczstrasse 28c
D-1000 Berlin 28(DE)

⑯ Flüssige Mischung zur Aufnahme und Stabilisierung von Gasbläschen, deren Herstellung und Verwendung als
Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik.

⑰ Die Erfindung betrifft eine flüssige Mischung zur Aufnahme
und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem
Gas gefüllte Gasbläschen zur Verwendung als Kontrastmittel
für die Ultraschalldiagnostik, bestehend aus der Mischung
von 0,01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches
mit einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüs-
sigkeit und der Mischung von 0,5 % bis 50 % einer
viskositäts erhöhenden Substanz oder eines Substanzgemis-
ches in einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren
Trägerflüssigkeit, wobei beide Mischungen getrennt oder
vereinigt vorliegen.

Diese Kontrastmittel eignen sich hervorragend zur Kon-
trastanhebung bei der Ultraschalldiagnostik.

EP 0 077 752 A2

COMPLETE DOCUMENT



Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine flüssige Mischung zur Aufnahme und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem Gas gefülltem Gasbläschen zur Verwendung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik von mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßen oder Hohlräumen des menschlichen und tierischen Körpers gemäß der Ansprüche.

5

Es ist allgemein bekannt, daß der Kontrast in der Ultraschall-Diagnostik durch die Anwesenheit von Gasbläschen in der Flüssigkeit (Blut), die das Untersuchungsobjekt durchströmt, erhöht wird. Zu diesem Zweck kann man diese Gas-Bläschen außerhalb des Untersuchungsobjektes herstellen und in den Blutstrom injizieren.

10

Beispielsweise ist dies möglich, indem man eine flüssige Lösung wie Kochsalzlösung, eine Farbstofflösung oder vorher entnommenes Blut heftig schüttelt, um die Bläschen zu erzeugen, danach injiziert und die Ultraschall-Untersuchung durchführt.

15

So berichtet Feigenbaum et al. in dem Artikel "Identification of Ultrasound Echoes From the Left Ventricle of the Heart Through the Use of Injections of Indocyanine Green" (Circulation, Volume XLI, April 1970) über die Erzeugung von Echos durch Gasbläschen im linken Ventrikel des Herzens, ähnlich wie auch von Gramiak et al. (Radiology 100, 415-418, 1971) berichtet wird.

20

Ein anderes Verfahren zur Erzeugung von Mikro-Gasbläschen mit bestimmter Größe wird in dem Bericht "Non-Invasive

25

Assessment of Pulmonary Hypertension Using The Bubble Ultrasonic Resonance Pressure (BURP) Method" (Report No. HR-62917-1A, April 1977, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute) beschrieben.

In dem US-Patent Nr. 4.265.251 wird die Herstellung von mikro-Gasbläschen mit einer Saccharid-Hülle beschrieben, die durch die Verwendung einer aufwendigen komplizierten Apparatur mit reproduzierbarer Größenverteilung hergestellt werden können. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen einmal darin, daß die mikro-Bläschen kurz vor der Verwendung mit dem Träger offen durchgemischt werden, wodurch Sterilität und Pyrogenfreiheit nicht gewährleistet sind. Zum anderen verursacht die Herstellung durch die aufwendige Technik hohe Kosten. In einem weiteren US-Patent (4.276.885) wird beispielsweise ein Verfahren beschrieben, mikro-Gasbläschen mit einer Gelatinemembrane herzustellen und als Träger für diese Mikro-Bläschen ein gelierbares Medium zu verwenden, damit die Gasbläschen durch Abkühlen eingefroren und bei Bedarf durch Erwärmen wieder in Freiheit gesetzt werden können.

Nachteilig bei dieser Methode ist die Tatsache, daß eine so erzeugte Suspension nicht sterilisiert werden kann, da bei Hitzesterilisation die Mikro-Bläschen nicht haltbar sind und auch durch Sterilfiltration abgetrennt oder zerstört werden. Dazu kommt, daß Gelatinezubereitungen stets ein Anaphylaxie-Risiko darstellen.

Durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen neuen Ultraschall-Kontrastmittels werden die geschilderten Nachteile beseitigt.

Das erfindungsgemäße Ultraschall-Kontrastmittel besteht aus der Mischung eines Tensides (oder des Gemisches mehrerer Tenside) und einer viskositätserhöhenden Substanz (oder eines Gemisches mehrerer solcher Substanzen) in einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, das sterilisiert und gelagert werden kann. Die Herstellung der Bläschen kurz vor der Verwendung kann auf die verschiedenste Weise erfolgen:

5 1.) Durch Mitaufziehen von Luft oder physiologisch verträglichem Gas beim Aufziehen der erfundungs-
gemäßen Mischung und mehrmaliger Wiederholung von Aufziehen und Ausspritzen (sog. Pumpen) unter sterilen Bedingungen;

10 2.) Durch zunächst getrenntes Herstellen und nach-
folgende Hitzesterilisation der Mischung von Tensid in Trägerlösung und der Mischung des viskositäts-
erhöhenden Stoffes in Trägerlösung, Aufziehen der ersten Mischung und nachfolgendes Einspritzen dieser ersten Mischung in die zweite, die sich in einem sterilen Gefäß zusammen mit einem physiologisch verträglichen Gas befindet.

15 3.) Durch zunächst getrennte Herstellung und nachfolgende Sterilisierung der Mischung von Tensid in Trägerlösung, die 0,05% bis 5% eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von viskositätserhöhender Substanz in Trägerlösung, die eine dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträgliche Säure enthält, die kurz vor der Anwendung unter sterilen Bedingungen gemischt werden.

20 4.) Durch Aufbewahrung einer sterilen Mischung von Tensid und viskositätserhöhenden Stoff in der gemeinsamen Trägerlösung in einer sterilen Atmosphäre eines physiologisch verträglichen Gases unter einem Druck, der 25 größer als der Normaldruck ist, vorzugsweise in einem druckfest verschließbaren Gefäß mit einer Vorrichtung zum Ablassen des Überdrucks, indem man, gegebenenfalls nach vorherigem Schütteln zum besseren Vermischen des Gases mit der Lösung, den Überdruck entweichen lässt.

30 35

Das Vermischen der beiden flüssigen Mischungen kann mit jeder Methode erfolgen, durch die eine kräftige Verwirbelung erzielt wird, beispielsweise durch mechanisches Rühren 5 oder durch Ultraschall oder durch Aufziehen der einen Mischung in eine Injektionsspritze und Entleeren dieser Spritze in die zweite Mischung unter Anwendung von möglichst hohem Druck und hoher Ausströmungsgeschwindigkeit und nachfolgendes kräftiges Schütteln, wobei für alle 10 Mischungsvorgänge sterile Bedingungen gewährleistet sein müssen. Beispielsweise wird für den Mischvorgang ein

Gefäß verwendet, das sterile Bedingungen ermöglicht und groß genug ist und nach der Aufnahme der zweiten Mischung für das nachfolgende kräftige Schütteln noch einen genügend großen Gasraum besitzt. Vorzugsweise verwendet man dafür genügend große Multivils mit einem Verschluß, der mit einer Injektionsnadel durchstochen werden kann und so das Einspritzen der Mischung, das nachfolgende Durchmischen und die Entnahme der mit Bläschen versehenen flüssigen Mischung ohne Öffnen erlaubt.

Falls erforderlich, können die Bläschen anstelle mit steriler Luft mit anderen physiologisch verträglichen sterilen Gasen wie beispielsweise Kohlendioxid, Sauerstoff, Stickstoff, Edelgasen oder mit deren Gemischen gefüllt sein, wobei sterile Luft, Kohlendioxid und/oder Sauerstoff bevorzugt sind. Zu diesem Zweck wird aus der Mischung des Tensides oder Tensidgemisches und/oder aus der Mischung der viskositätserhöhenden Substanz durch Begasung mit dem gewünschten Gas die Luft verdrängt und beide Mischungen in einer der vorbeschriebenen Weisen in einem Multivial gemischt, das mit dem gewünschten Gas oder Gasgemisch gefüllt ist.

Ist Kohlendioxid als Gas erwünscht, so besteht auch die Möglichkeit, das Gas beim Mischvorgang zu erzeugen, indem man entweder die Tensidmischung oder die Mischung der viskositätserhöhenden Substanz mit 1 % bis 3 % einer physiologisch verträglichen Säure wie beispielsweise Salzsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder einem sauren Salz der Phosphorsäure in Form einer verdünnten wäßrigen Lösung versetzt und zur zweiten Mischung die äquivalente Menge eines carbon-sauren Salzes wie beispielsweise Alkali- oder Ammonium-

bicarbonat oder

Natriumhydrogencarbonat als verdünnte wässrige Lösung zugibt.

5 Nach der Erzeugung der Bläschen in einer der angegebenen oder äquivalenten Verfahrensweise sind die Mischungen zur intravenösen Verabreichung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik vorbereitet.

10 Es steht damit ein Kontrastmittel für die Ultraschall-diagnostik zur Verfügung, das frei ist von festen Partikeln und

steril ist. Darüber hinaus bewirkt die erfindungsgemäße flüssige Mischung durch Injektion eines geringen Volumens eine hervorragende Verstärkung des Ultraschall-Kontrastes: Um die mit nur 0,1 ml der erfindungsgemäßen Mischung, die beispielsweise 1 % Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit dem Molekulargewicht 6800 bis 8975 (Pluronic^(R) F 68) und 4 % Glucose in Wasser enthält, nach intravenöser Injektion hervorgerufene Ultraschall-Kontrast-Erhöhung zu erreichen, benötigt man 3 ml der in USP 4,276,885 beschriebenen Suspension.

25 Als Tenside sind sowohl nichtionogene als auch ionogene Tenside geeignet. Als nichtionogene Tenside seien genannt: Lecithine, Lecithinfraktionen und deren Abwandlungsprodukte, Polyoxyethylenfettsäureester wie Polyoxyethylenfettalkoholäther, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester, Glycerin-polyethylenglykolxy-stearat, Glycerinpolyethylenglykolrhizinolet, ethoxylierte Sojasterine, ethoxylierte Rizinusöle und deren hydrierte Derivate, Cholesterol, Polyoxyethylenpolyoxy-propylen-Polymeren, wobei Polyoxyäthylenfettsäurestearate und Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeren mit dem Molekulargewicht 6800-8975, 13300 und 16250 bevorzugt sind. Sämtliche Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozente.

Als ionogene Tenside kommen infrage: Quarternäre Ammoniumbasen, Natriumlaurylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat.

Die Kontrastmittel-Lösung kann dabei 0,01 bis 10 % eines Tensides oder des Gemisches mehrerer Tenside enthalten, wobei der bevorzugte Gehalt 0,5 bis 5 % Tensid oder Tensidgemisch beträgt.

Als viskositätserhöhende Substanzen kommen infrage Mono- oder Polysaccharide wie Glucose, Lävulose, Galaktose, Lactose, Sorbit, Mannit, Xylit, Saccharose oder Dextrane, Cyclodextrine, Hydroxyäthylstärke und Polyole. Als Polyole werden verwendet Glycerin, Polyglykole, Inulin und 1,2-Propandiol. Zur Viskositätserhöhung können weiterhin benutzt werden Proteine, proteinähnliche Stoffe, Aminosäuren oder Blutersatzstoffe wie beispielsweise Plasmaproteine, Gelatine, Oxypolygelatine und Gelatine derivate oder deren Gemische.

Die Konzentration dieser genannten Stoffe in der Lösung kann 0,5 bis 50 % betragen, wobei die Höchstkonzentration auch vom gelösten Stoff abhängt. So können beispielsweise Glucose oder Lactose mit einer Konzentration von 0,5 bis 50% verwendet werden, wogegen Gelatine eine bevorzugte Konzentration von 0,5 bis 2 % hat. Die Oxypolygelatine wird bevorzugt mit einer Konzentration von 0,5 bis 10 % eingesetzt.

Man kann auch Tenside verwenden, die gleichzeitig viskositätserhörend wirken wie beispielsweise Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Polymeren mit dem Molekulargewicht von 4750 bis 16250.

5 In diesem Fall beträgt die Konzentration der Tenside mit viskositätserhöhender Wirkung 1 % bis 20 %, vorzugsweise 3 % bis 10 %. Das Tensid oder Tensidgemisch wird vorzugsweise in Gegenwart des viskositätserhöhenden Stoffes oder Stoffgemisches in einer Trägerflüssigkeit gelöst. Als Trägerflüssigkeit kann Wasser verwendet werden oder wässrige Lösungen, die physiologisch verträglich sind wie beispielsweise physiologische Elektrolytlösungen wie physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung oder die wässrigen Lösungen von Natriumchlorid, Kalziumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcitrat, Natriumazetat oder Natriumtartrat oder Salzlösungen, wie sie üblicherweise als Infusionslösungen verwendet werden.

10

15

20 So werden beispielsweise für die Ultraschall-Kontrastaufnahme der rechten Herzkammer beim Hund (Beagle Hunde von 17,2 kg Körpergewicht, 2,5 Jahre alt, männlich, geschlossener Thorax) 0,3 ml einer Bläschen-Suspension verwendet, die durch starkes Verwirbeln von 2 ml 5%iger wässriger sterilisierter Pluronic^(R) F 68-Lösung und 8 ml wässriger sterilisierter 5%iger Glucose-Lösung in einer sterilen Luftatmosphäre erzeugt wurde. Zur Verwirbelung wurde die Pluronic^(R) F 68-Lösung mit einer Injektionsspritze aufgezogen, diese Lösung in ein Multivial mit der Glucoselösung mit hoher Ausströmungsgeschwindigkeit gespritzt und anschließend geschüttelt. Die Größenverteilung der Gasbläschen wurde 2 Minuten nach der Herstellung mit einem Cilas-Granulometer 715 bestimmt und betrug für 50 % der Gasbläschen 35 µm. Die Sichtbarmachung und Aufzeichnung der Ultraschall-Echos sowie deren diagnostische Auswertung erfolgt in an sich bekannter Weise und ist zum Beispiel in USP 4,276,885 sowie von H.L. Wyatt et al. in Circulation 60, S. 1104f (1979) beschrieben.

25

30

35

Beispiel 1

Aus einer 20%igen wässrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer wässrigen und sterilen 5%igen Glucose-Lösung, die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Luftatmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt und die Größenverteilung der Gasblasen mit einem modifizierten Cilas-Granulometer 715 gemessen: 50 % der Gasblasen in der Suspension besaßen 2 Minuten nach der Herstellung einen Durchmesser von < 50 µm.

Die hergestellte Suspension enthält 4 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung einer 10%igen wässrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung erhält man nach dem Mischvorgang eine Gasblasensuspension, die 2 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose enthält. Die mit dem Cilas-Granulometer bestimmte Größenverteilung der Gasbläschen beträgt für 50 % < 45 µm.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung einer 5%igen wässrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung erhält man nach dem Mischen eine Gasblasensuspension, die 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose enthält. Die mit dem Cilas-Granulometer ermittelte Bläschengröße beträgt für 50 % < 55 µm.

Beispiel 4

Einer 10%igen wäßrigen und sterilen Pluronic^(R) F 127-Lösung werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung, die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Luftatmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt. Die hergestellte Gasblasensuspension enthält 2 % Pluronic^(R) F 127 und 0,9 % Kochsalz.

Die mit einem modifizierten Cilas-Granulometer 2 Minuten nach der Herstellung ermittelte durchschnittliche Bläschengröße beträgt für 50 % < 45 µm.

15

Beispiel 5

Einer wäßrigen und sterilen 5%igen Pluronic^(R) F 68-Lösung, aus der vorher die gelöste Luft mit Argon verdrängt worden ist, werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer sterilen, wäßrigen 6%igen Dextran 40-Lösung, aus der ebenfalls die gelöste Luft mit Argon verdrängt worden ist und die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Argon-Atmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt.

Die mit dem Cilas-Granulometer 715 2 Minuten nach der Herstellung ermittelte Größenverteilung der Argon-Gasblasen ergab für 50 % < 55 µm.

Die erhaltene Gasblasensuspension enthält 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4,8 % Dextran 40.

35

Beispiel 6

Analog Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von Helium anstelle von Argon, erhält man nach dem Mischvorgang eine Helium-Gasblasensuspension, die 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4,8 % Dextran 40 enthält.

Patentansprüche

1. Flüssige Mischung zur Aufnahme und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem Gas gefüllte Gasbläschen zur Verwendung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik, bestehend aus der Mischung von 0,01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit und der Mischung von 0,5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, wobei beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen.

0

5

2. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Mischung von 0,01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches in einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die 0,05 bis 5 % eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von 0,5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die die dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträgliche Säure enthält, besteht.

3. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein nichtionogenes Tensid enthält.

5 4. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres enthält.

10 5. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid das Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymera mit dem Molekulargewicht 6800 bis 8975 (Pluronic ^(R) F 68) oder 16 250 (Pluronic ^(R) F 108) oder 13300 (Pluronic ^(R) F 127) enthält.

15 6. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid einen Polyoxyäthylenfettsäureester oder Polyoxyäthylenstearate enthält.

20 7. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein iogenes Tensid enthält.

25 8. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als iogenes Tensid Natriumlaurylsulfat oder Natriumdioctylsulfosuccinat enthält.

30 9. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Trägerflüssigkeit Wasser oder mit Wasser mischbare ein- oder mehrwertige Alkohole, physiologische Elektrolytlösung oder eine Infusionslösung oder deren Gemische enthält.

10. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanz Oxypolygelatine, Glucose oder Gelatine enthält.

5

11. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein nichtionogenes Tensid enthält, das gleichzeitig viskositätserhörend wirkt.

10

12. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit Molekulargewicht von 13300 (Pluronic^(R) F 127) enthält.

15

13. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem physiologisch verträglichen Gas gefüllten Bläschen mit steriler Luft, Kohlendioxid, Sauerstoff, Stickstoff, mit einem Edelgas oder deren Gemischen gefüllt sind.

20

14. Flüssige Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 % Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem Molgewicht 6800 bis 8975 (Pluronic^(R) F 68) und 10 % Lactose in Wasser enthält.

25

15. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung von 0,01 bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit und die Lösung von 0,5 bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit entweder getrennt oder zusammen herstellt, sterilisiert und abfüllt.

10

16. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 0,01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit mischt und 0,05 -5% eines physiologisch verträglichen carbonsäuren Salzes hinzufügt und getrennt davon 0,5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit mischt und die der Menge des carbonsauren Salzes äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure hinzufügt, beide Mischungen getrennt sterilisiert und abfüllt.

15

20

25

17. Verwendung einer flüssigen Mischung zur Aufnahme und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem Gas gefüllten Gasbläschen gemäß der Ansprüche 1bis 14 als Kontrastmittel zur Ultraschalldiagnostik.